

Medicinrådets protokol for en fælles regional behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til kronisk hepatitis C

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Om protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets arbejde med en behandlingsvejledning. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

Se Medicinrådets metodehåndbog for yderligere information. Du finder denne på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	22. juni 2020
Ikrafttrædelsesdato	22. juni 2020
Dokumentnummer	79533
Versionsnummer	2.0

© Medicinrådet, 2020. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 22. juni 2020

Indhold

1	Forkortelser.....	3
2	Formål.....	4
3	Baggrund.....	4
3.1	Kronisk hepatitis C	4
3.1.1	Kronisk HCV-infektion	4
3.2	Behandling af kronisk hepatitis C	5
3.3	Lægemidlerne	6
4	Kliniske spørgsmål	7
4.1	Er der klinisk betydende forskelle på de forskellige DAA-behandlingsregimer til behandling af patienter med kronisk hepatitis C inden for de forskellige genotyper?	8
4.1.1	Population.....	8
4.1.2	Intervention.....	8
4.1.3	Komparator.....	9
4.2	Valg af effektmål.....	9
4.2.1	Kritiske effektmål.....	9
4.2.2	Vigtige effektmål.....	10
5	Andre overvejelser.....	11
6	Øvrige forhold	11
6.1	Adhærens.....	11
6.2	Re-infektion.....	12
6.3	Udvidet sammenligningsgrundlag.....	12
7	Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur	12
7.1	Søgning efter kliniske retningslinjer.....	12
7.2	Søgning primærstudier	12
7.3	Udvælgelse af litteratur	12
8	Kvalitetsvurdering	13
9	Referencer.....	14
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	16
11	Versionslog.....	17

1 Forkortelser

CI:	Konfidensinterval
DAA:	<i>Direct Acting Antiviral</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
FDA:	<i>Food and Drug Administration</i>
GRADE:	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> (Gradueringsystem til vurdering af evidens)
HCV:	Hepatitis C virus
HR:	<i>Hazard ratio</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
RNA:	<i>Ribo Nucleic Acid</i>
RR:	Relativ risiko
SAR:	<i>Severe Adverse Reactions</i>
SAE:	<i>Severe Adverse Events</i>
SVR:	<i>Sustained virological response</i>
WHO:	<i>World Health Organisation</i>

2 Formål

Denne protokol er grundlaget for Medicinrådets arbejde med den regionale behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til kronisk hepatitis C. Medicinrådet godkendte i juni 2018 den første behandlingsvejledning for kronisk leverbetændelse (kronisk hepatitis C) og besluttede i den forbindelse, at alle danske patienter diagnosticeret med kronisk hepatitis C fra den 1. november 2018 kunne tilbydes behandling. Medicinrådet ønsker i denne version 2.0 af den regionale behandlingsvejledning at opdatere litteratursøgningen og identificere evidensgrundlaget, herunder vurdere klinisk effekt og sikkerhed for lægemidler og indikationsudvidelser, der er godkendt af EMA siden seneste litteraturgennemgang. Medicinrådet og fagudvalget har kendskab til, at lægemidlet glecaprevir + pibrentasvir nu er EMA-godkendt som 8-ugers pan-genotypisk behandling til genotype 1-6 med eller uden cirrose.

Ved godkendelse af indstillingen på rådsmødet i maj 2020 blev der ikke udtrykt yderligere ønsker til fagudvalget.

Der gøres opmærksom på, at dette er en opdatering af den tidligere behandlingsvejledning for kronisk hepatitis C version 1.0, og der er derfor ikke foretaget ændringer til de tidligere valgte kliniske spørgsmål, effektmål og klinisk relevante forskelle. Det primære formål med opdateringen er at medtage glecaprevir + pibrentasvir som 8-ugers pan-genotypisk behandling i vurderingen. Der vil derfor ligeledes – i lighed med behandlingsvejledningen version 1.0 – ikke blive udarbejdet et udvidet sammenligningsgrundlag forud for udarbejdelsen af den kommende lægemiddelrekommandation, da fagudvalget vurderer, at omkostningerne til behandling drives af lægemiddelprisen (oral administreret tabletbehandling).

3 Baggrund

3.1 Kronisk hepatitis C

Hepatitis C skyldes infektion med hepatitis C-virus (HCV), der er en enkeltstretet RNA-virus, som kan inficere cellerne i leveren og forårsage leverbetændelse (hepatitis). Hovedsmittekilden for HCV er inficeret blod. Den hyppigste smittevej er ved at dele sprøjte/kanyle i forbindelse med stofbrug, men virus kan også overføres seksuelt.

3.1.1 Kronisk HCV-infektion

Ca. 40-95 % af HCV-smittede udvikler en kronisk infektion [1]. Estimatet varierer og afhænger bl.a. af genotypen af den inficerende hepatitis C-virus. Det anslås, at to tredjedele af den danske patientpopulation udvikler en kronisk infektion. Kronisk hepatitis C er en langsomt progredierende sygdom karakteriseret ved vedvarende inflammation i leveren, som forårsager fibrose (dannelse af arvæv). Hastigheden hvormed fibrose progredierer er varierende og er ikke et lineært udviklingsforløb, men afhænger bl.a. af sygdomsvarighed og patientens alder [2]. Fibrose kan føre til udvikling af cirrose (skrumpeliver), leverrelaterede komplikationer og mortalitet. Komplikationerne forekommer næsten udelukkende hos patienter med cirrose og drejer sig om portal hypertension og følgevirkninger heraf, hepatocellulært karcinom (HCV-relateret leverkræft) og dekompenseret cirrose (leversvigt) [3]. Fremskreden leversygdom kan opdeles efter Child-Pugh score A-C efter sværhedsgrad. Et systematisk review estimerer, at efter 20 og 30 år med kronisk HCV-infektion, vil hhv. 16 % og 41 % udvikle cirrose [2]. WHO rapporterer tilsvarende, at ca. 15-30 % af patienter med kronisk HCV udvikler cirrose inden for 20 år [4]. Det er ikke muligt på individniveau at forudsige, hvem der vil udvikle cirrose, men i Danmark ses cirroseudvikling hos ca. 1 % om året, blandt patienter der går til ambulant kontrol [5]. Når først cirrosen er etableret, har patienterne en betydelig overdødelighed (3-5 %) som følge af de fornævnte leverrelaterede komplikationer [1,6], og den

årlige risiko for hepatocellulært karcinom er 1-5 %. Den årlige risiko for hepatisk dekomensation er estimeret til 3-6 %, når først cirrose er etableret [3]. Komplikationer og død kan delvist forebygges ved elimination af HCV-infektionen. I en række tilfælde er set histologisk regression af cirrose, men selv herefter har patienterne en overdødelighed først og fremmest betinget af hepatocellulært karcinom [7]. Det er således vigtigt, at patienter behandles, før cirrose udvikles. Kronisk HCV-infektion kan også medføre symptomer, der ikke er relateret til leveren såsom træthed, kryoglobulinæmi (komplekser af immunglobuliner, der kan medføre dannelse af små blodpropper, der kan forårsage kuldefænomener særligt i hænder og fødder), glomerulonefrit, non-Hodgkin lymfom, artrit og type II-diabetes [8–10]. Disse symptomer betegnes ekstrahepatiske manifestationer, og i modsætning til de leverrelaterede komplikationer forekommer de også hos patienter, der ikke har udviklet cirrose.

Der findes få estimater af den danske patientpopulation med kronisk HCV-infektion, og det er vanskeligt at fastsætte incidens og prævalens, da der ikke findes systematiske og repræsentative test af risikogrupperne. Fagudvalget estimerer, at prævalensen af kronisk hepatitis C i 2016 var 0,21 %, svarende til ca. 10.000 personer ældre end 15 år på landsplan, hvoraf ca. 25 % er udiagnosticerede [11].

Incidensen af hepatitis C i Danmark er ukendt, og alle estimater er behæftet med en betydelig usikkerhed. I et studie fra 2019 baseret på indsatte i danske fængsler blev der fundet en overordnet incidens på 0.7-1.0/100 personår, mens der blandt stofmisbrugere var en incidens på 18-24/100 personår [12]. Siden 2010 er incidensen i Danmark faldet, og i 2018 blev der anmeldt 179 tilfælde af kronisk hepatitis C, hvor der tidligere er blevet anslået en gennemsnitlig anmeldelse på 275 nye tilfælde om året [11,13]. Fagudvalget skønner, at den nuværende incidens er omkring 150/år. Det er stadig hovedsageligt stofmisbrugere, der anmeldes med kronisk hepatitis C i Danmark, og smitte mellem den patientgruppe er hovedårsagen til smittespredning [11].

For at leve op til WHO's mål om at 90% af alle patienter med kronisk hepatitis C skal være diagnosticeret og 80 % behandlet i år 2030 [4], er der i Danmark igangsat et stort screeningsarbejde for at identificere de patienter der har udiagnosticeret kronisk hepatitis C. Dette gøres bl.a. ved at etablere ambulatorier på væresteder og gadeplan.

HCV inddeles i 6 genotyper, som har betydning for valg af medicinsk behandling. Genotype 1-4 er de hyppigste i Danmark (tabel 1), mens genotype 5 og 6 tilsammen udgør under 1 % af de smittede i Danmark [14]. Da genotype 5 og 6 på nuværende tidspunkt ikke udgør aktuelle HCV-populationer i Danmark, vil lægemidler indiceret til disse genotyper ikke indgå i vurderingen af, om lægemidlerne kan ligestilles.

Tabel 1. Kronisk hepatitis C-infektions hyppighed fordelt på genotype 1-4 i den danske patientpopulation.

Genotype*	Hyppighed [14]
1	46 %
2	8 %
3	43 %
4	3 %

* I den diagnosticerede ubehandlede population anslår fagudvalget, at genotype 1 udgør omkring 50 %, og genotype 3 udgør omkring 40 %.

3.2 Behandling af kronisk hepatitis C

Formålet med behandlingen af kronisk hepatitis C er at forhindre udvikling af svær fibrose, cirrose, leverkræft samt øvrige hepatiske og ekstrahepatiske manifestationer ved at fjerne den tilgrundliggende virale årsag. Ved behandling af kronisk hepatitis C ses fibroseregession oftere i de patienter, som opnår et vedvarende virologisk respons (SVR) i forhold til de patienter, som ikke opnår SVR [15]. Fibroseregession kan forekomme i alle patientgrupper og er set hos halvdelen af patienter med cirrose efter behandling med

interferon terapi [16]. Ved behandling af kronisk hepatitis C ses også en markant reduktion i inflammation i de patienter, som opnår SVR [3]. Dette sammen med fibroseregression medfører en nedsat risiko for udvikling af hepatocellulært karcinom. I nogle patienter vil der dog fortsat forekomme fibroseprogression og vedblivende fibrose efter opnåelse af SVR. Det er estimeret i et systematisk review, at 1-13 % af patienter har progression eller vedblivende fibrose efter opnåelse af SVR ved interferon terapi. Dette er primært patienter, der har svær fibrose ($F > 2$) og cirrose før behandling [17].

Pegylet interferon har i en længere årrække dannet grundstammen i behandling af HCV, men er nu obsolet. Denne behandling har en utilstrækkelig antiviral effekt, en lang behandlingstid (24-48 uger) og er associeret med en lang række alvorlige og kroniske alvorlige bivirkninger [18].

I 2011 kom den første generation af direkte virkende antivirale midler (DAA), som omfattede lægemidlerne telaprevir og boceprevir. Disse kan kun bruges sammen med interferon, hvorfor de ikke vil blive gennemgået i det aktuelle baggrundsnotat.

I 2014 blev andengenerations-DAA (2. generations-DAA) introduceret. Behandlingen med de nye DAA er kortvarig og har karakter af en tabletkur, der administreres af patienten og varer 8-12 uger. 2. generations-DAA er associerede med få bivirkninger, og nogle regimer kan tilbydes til patienter med fremskreden leversygdom (child B/C), der tidligere har været svære at behandle.

I hhv. 2019 og 2020 (5. marts) er behandling med glecaprevir + pibrentasvir EMA-godkendt som pan-genotypisk 8-ugersbehandling for alle behandlingsnaive patienter med eller uden cirrose.

Siden frigivelsen af DAA-behandling i DK den 1. november 2018 estimerer fagudvalget, at > 2000 patienter er blevet behandlet. Fagudvalget estimerer, at > 90 % af alle patienter tilknyttet landets ambulatorier var behandlet ved udgangen af 2019. Fagudvalget oplyser desuden, at det er af stor betydning for antal behandlede fremover, at sundhedsministeren i februar 2020 godkendte, at alle diagnosticerede hepatitis C patienter uden kontakt til de kliniske afdelinger kan kontaktes og tilbydes behandling. Det drejer sig om ca. 3-4000 patienter, der forventes indkaldt indenfor de næste et til to år.

3.3 Lægemidlerne

Det er kun 2. generations-DAA som inkluderes i behandlingsvejledningen. Andengenerations-DAA hæmmer den virale replikation af HCV og derved infektionen. Andengenerations-DAA kan opdeles i fire forskellige stofgrupper:

- 1) NS3/4A-proteaseinhibitorer
- 2) NS5A-inhibitorer
- 3) NS5B-nukleosid polymeraseinhibitorer (NPI)
- 4) NS5B-non-nukleosid polymeraseinhibitor (NNPI).

Lægemidler, med virkning på det der kaldes NS3/4A-proteinet, har generiske navne med endelse på –previr (simeprevir, paritaprevir, grazoprevir, voxilaprevir, glecaprevir). Lægemidler med virkning på NS5A-proteinet, har generiske navne med endelse på –asvir (daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir, elbasvir, velpatasvir, pibrentasvir), og lægemidler med virkning på NS5B-proteinet har generiske navne med endelse på –buvir (sofosbuvir, dasabuvir). Behandlingsregimer mod HCV-infektion indeholder mindst to 2. generations-DAA med forskellige virkningsmekanismer og kan desuden indeholde tillægsstoffet ribavirin, som er en nucleosidanalog med ukendt virkningsmekanisme.

I den fælles regionale behandlingsvejledning af kronisk hepatitis C-infektion inkluderes kun andengenerations-DAA, evt. i kombination med ribavirin, se tabel 2. Behandlingsregimerne indeholder flere antivirale midler, som enten tages separat eller er coformuleret.

Table 2. Oversigt over godkendte 2. generations-DAA og deres godkendte indikation jf. EMAs produktresumé (SPC)

Indholdsstof	ATC-kode	Indikation jf. EMAs SPC	HCV genotyper
Daclatasvir	J05AX14	Behandling af voksne med kronisk HCV-infektion i kombination med andre lægemidler.	1,3 og 4
Dasabuvir	J05AX16	Behandling af voksne med kronisk HCV-infektion i kombination med andre lægemidler.	1
Grazoprevir + elbasvir	J05AX68	Behandling af voksne med kronisk HCV-infektion.	1 og 4
Ombitasvir + paritaprevir + ritonavir	J05AX67	Behandling af voksne med kronisk HCV-infektion i kombination med andre lægemidler.	1 og 4
Simeprevir	J05AE14	Behandling af voksne med kronisk HCV-infektion i kombination med andre lægemidler.	1 og 4
Sofosbuvir	J05AX15	Behandling af voksne med kronisk HCV-infektion i kombination med andre lægemidler.	1-6
Sofosbuvir + ledipasvir	J05AX65	Behandling af voksne med kronisk HCV-infektion.	1,3* og 4
Sofosbuvir + velpatasvir	J05AX69	Behandling af voksne med kronisk HCV-infektion.	1-6
Sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir	J05AX	Behandling af voksne med kronisk HCV-infektion.	1-6
Glecaprevir + pibrentasvir	J05AX	Behandling af voksne med kronisk HCV-infektion.	1-6**
Ribavirin***	J05AB04	Behandling af voksne med kronisk HCV-infektion i kombination med andre lægemidler.	1-6

*Kun anbefalet af EMA som 24 ugers kur.

** Kan gives som 8-ugers kur.

*** Ribavirin kan anvendes som tillægsstof i behandling af hepatitis C-virusinfektioner.

4 Kliniske spørgsmål

Nedenstående kliniske spørgsmål angiver de primære problemstillinger, som ønskes afdækket i denne behandlingsvejledning. Til hvert klinisk spørgsmål knytter sig en definition af PICO, dvs. patientgruppen, interventionerne, alternativet til interventionerne (komparator) samt de effektmål, som lægemidlernes virkning skal vurderes på (outcomes).

Vi har valgt at fastholde det kliniske spørgsmål fra sidste behandlingsvejledning. Idet fagudvalget estimerer, at stofmisbrugere udgør over 70 % af den samlede population med kronisk hepatitis C i Danmark[11], er der ikke udarbejdet et særligt klinisk spørgsmål for denne gruppe. Langt de fleste af disse patienter kan klare den anbefalede behandling og dermed opfylde efterlevelseskrevet.

4.1 Er der klinisk betydende forskelle på de forskellige DAA-behandlingsregimer til behandling af patienter med kronisk hepatitis C inden for de forskellige genotyper?

4.1.1 Population

Voksne ≥ 18 år med kronisk hepatitis C-infektion opdeles efter genotype:

- P₁: Patienter med hepatitis C-virus genotype 1
- P₂: Patienter med hepatitis C-virus genotype 2
- P₃: Patienter med hepatitis C-virus genotype 3
- P₄: Patienter med hepatitis C-virus genotype 4

Der vil fortsat være mulighed for at foretage subgruppeanalyse ud fra følgende kriterier, såfremt fagudvalget finder det relevant:

- Patienter med og uden cirrose

4.1.2 Intervention

Genotype 1:

- elbasvir (50 mg) coformuleret med grazoprevir (100 mg) 1 x dagligt, eller
- ombitasvir (12,5 mg) coformuleret med paritaprevir (75 mg) 1 x dagligt + ritonavir (50 mg) 2 tabletter 1 x dagligt + dasabuvir (250 mg) 2 x dagligt*
- sofosbuvir (400 mg) 1 x dagligt + simeprevir (150 mg) 1 x dagligt, eller
- sofosbuvir (400 mg) 1 x dagligt + daclatasvir (60 mg) 1 x dagligt, eller
- sofosbuvir (400 mg) coformuleret med ledipasvir (90 mg) 1 x dagligt, eller
- sofosbuvir (400 mg) coformuleret med velpatasvir (100 mg) 1 x dagligt, eller
- sofosbuvir (400 mg) coformuleret med velpatasvir (100 mg) og voxilaprevir (100 mg) 1 x dagligt, eller
- glecaprevir (300 mg) coformuleret med pibrentasvir (120 mg) tre tabletter i alt 1 x dagligt

* Ribavirin tillægges 2 x dagligt (vægtbaseret) i behandlingsperioden ved genotype 1a.

Genotype 2:

- sofosbuvir (400 mg) coformuleret med velpatasvir (100 mg) 1 x dagligt eller
- sofosbuvir (400 mg) coformuleret med velpatasvir (100 mg) og voxilaprevir (100 mg) 1 x dagligt, eller
- glecaprevir (300 mg) coformuleret med pibrentasvir (120 mg) tre tabletter i alt 1 x dagligt

Genotype 3:

- sofosbuvir (400 mg) 1 x dagligt + daclatasvir (60 mg) 1 x dagligt, eller
- sofosbuvir (400 mg) coformuleret med velpatasvir (100 mg) 1 x dagligt, eller
- sofosbuvir (400 mg) coformuleret med velpatasvir (100 mg) og voxilaprevir (100 mg) 1 x dagligt, eller
- glecaprevir (300 mg) coformuleret med pibrentasvir (120 mg) tre tabletter i alt 1 x dagligt

Genotype 4:

- elbasvir (50 mg) coformuleret med grazoprevir (100 mg) 1 x dagligt, eller
- ombitasvir (12,5 mg) coformuleret med paritaprevir (75 mg) + ritonavir (50 mg) 2 tabletter 1 x dagligt og ribavirin 2 x dagligt (vægtbaseret), eller
- sofosbuvir (400 mg) 1 x dagligt + simeprevir (150 mg) 1 x dagligt, eller
- sofosbuvir (400 mg) 1 x dagligt + daclatasvir (60 mg) 1 x dagligt, eller
- sofosbuvir (400 mg) coformuleret med ledipasvir (90 mg) 1 x dagligt, eller
- sofosbuvir (400 mg) coformuleret med velpatasvir (100 mg) 1 x dagligt, eller
- sofosbuvir (400 mg) coformuleret med velpatasvir (100 mg) og voxilaprevir (100 mg) 1 x dagligt, eller
- glecaprevir (300 mg) coformuleret med pibrentasvir (120 mg i alt) tre tabletter i alt 1 x dagligt

4.1.3 Komparator

De øvrige interventioner til samme genotype.

4.2 Valg af effektmål

Tablet 3: Liste over effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikkealvorlige symptomer samt bivirkninger)

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Mindste klinisk relevante forskel	Grundlag for mindste klinisk relevante forskel
Andel, der er virusfri 12 uger efter endt behandling (SVR12)	Kritisk	Overlevelse	5 procentpoint	Klinisk faglig vurdering
Andel med alvorlige bivirkninger Serious Adverse Reaction (SAR)	Vigtig	Alvorlige bivirkninger	3 procentpoint	Klinisk faglig vurdering
Hepatocellulært karcinom**	Vigtig	Alvorlig bivirkning	1 procentpoint	Klinisk faglig vurdering
Bivirkninger	Vigtig		Listen over bivirkninger, deres alvorlighed og frekvens beskrives narrativt og vurderes kvalitativt af fagudvalget	Klinisk faglig vurdering
Livskvalitet	Vigtig		-	Klinisk faglig vurdering

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid

**Forudsætter sammenligneligt antal patienter med cirrose ved sammenligning mellem studier.

4.2.1 Kritiske effektmål

Vedvarende virologisk respons (SVR12)

Vedvarende eliminering af HCV-RNA fra blodet betegnes ”sustained virological response” (SVR). SVR vurderet 12 eller 24 uger efter endt behandling kaldes hhv. SVR12 og SVR24. FDA og EMA anbefaler i deres guidelines til klinisk evaluering af DAA at anvende SVR12 som primært effektmål, da de vurderer, at dette surrogatmål er tilstrækkeligt korreleret med kliniske effektmål såsom fibrose, mortalitet og leverkræft [19–21]. SVR12 benyttes derfor også her som surrogatmål for helbredelse af hepatitis C-infektion.

Fagudvalget har vurderet en hændelsesrate på 92 %, som skal danne grundlag for den statistiske analyse. Fagudvalget har vurderet, at den mindste klinisk relevante forskel på SVR12-raten er 5 procentpoint.

4.2.2 Vigtige effektmål

Alvorlige bivirkninger (SAR)

En alvorlig bivirkning (serious adverse reaction, SAR) er en alvorlig skadelig og utilsigtet reaktion på et lægemiddel, hvor det er vurderet, at der er en kausal sammenhæng mellem lægemidlet og den uønskede reaktion. Bivirkningen skal opfylde en eller flere af følgende alvorligheds-kriterier: resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af aktuelt hospitalsophold, resulterer i vedvarende eller betydelig invaliditet eller uarbejdsdygtighed, eller som medfører en medfødt anomali eller misdannelse.

Da der findes meget få direkte sammenlignende studier på dette sygdomsområde, finder fagudvalget, at det er vigtigt at få opgjort alvorlige bivirkninger og ikke blot alvorlige uønskede hændelser (serious adverse events, SAE), som ikke nødvendigvis er forårsaget af lægemidler.

Ved de eksisterende behandlinger findes meget få bivirkninger. Antaget at effekten af lægemidlerne er den samme, vil fagudvalget acceptere en forskel i SAR på op til 3 procentpoint, hvorfor dette er valgt som den mindste klinisk relevante forskel.

Bivirkninger

Der ønskes en gennemgang af kendte bivirkninger til 2. generations-DAA i form af udkast til produktresumé som godkendt af CHMP. Listen over bivirkninger, deres alvorlighed og frekvens beskrives narrativt og vurderes af fagudvalget. Bivirkninger er et vigtigt mål for, hvordan lægemidlet tolereres, og hvilken uønsket virkning af både mild og alvorlig karakter patienter kan risikere at opleve i forbindelse med behandling.

Livskvalitet

Fagudvalget finder, at det er vigtigt at være opmærksom på den stigning i livskvalitet, der kan være som konsekvens af at blive behandlet. Da alle behandlingsregimer af kronisk hepatitis C er kurative, vil en potentiel forskel i livskvalitet mellem de forskellige behandlingsregimer kun være gældende i 12 uger. Da alle 2. generations-DAA-behandlinger er kurative, vil det være afgørende for patienter, at de modtager behandling, og i mindre grad hvilken behandling som gives. I tiden efter behandling vil livskvaliteten afhænge af, om SVR blev opnået, og det er ikke relevant, hvilken behandling der blev brugt til at opnå SVR12.

Desuden vurderer fagudvalget, at de eksisterende redskaber til at måle livskvalitet er utilstrækkelige til at vurdere, hvilken forskel i livskvalitet to forskellige lægemidler kan give. Måleredskaberne er generiske og relaterer sig ikke specifikt til patienter med kronisk hepatitis C. Populationen, der behandles for hepatitis C, inkluderer ofte stofbrugere, som kan have store kortvarige udsving på baselinescoren. Da der på området findes meget få direkte sammenlignende studier, vil livskvalitetsdata derfor være behæftet med stor usikkerhed afhængig af hvilke grupper af patienter, der er inkluderet. Fagudvalget vurderer, at en evt. forskel i livskvalitet mellem to behandlinger vil være maskeret i de store udsving, der kan være for populationen generelt. Den mindste klinisk relevante forskel vil være behæftet med stor usikkerhed og fastsættes derfor ikke.

Hepatocellulært karcinom

En risikoevaluering foretaget af det Europæiske Lægemiddel Agentur (EMA) har haft til formål at undersøge, om hepatocellulært karcinom er en potentiel bivirkning til 2. generations-DAA-behandling.

Rapporten konkluderer, at yderligere studier er nødvendige for at vurdere risikoen for *de novo* og recidiverende hepatocellulært karcinom ved behandling med 2. generations-DAA [22]. Incidensraten for enten nyopståen eller tidlig tilbagevenden af hepatocellulært karcinom er i et nyligt systematisk review beregnet til hhv. 2,96 per 100 patient år og 12,16 per 100 patient år efter behandling med 2. generations-DAA [23]. Studiet har ikke vist en stigning i forekomst eller tidlig tilbagevenden af hepatocellulært karcinom sammenlignet med interferonbaseret behandling, men ifølge fagudvalget er der set en numerisk stigning i incidensen af hepatocellulært karcinom umiddelbart efter behandling med 2. generations-DAA, som muligvis er relateret til, at de behandlede patienter havde mere fremskreden sygdom.

Der blev i den tidligere behandlingsvejledning ikke identificeret litteratur på kliniske fase 3-studier, der indeholdt data for hepatocellulært karcinom i forbindelse med DAA-behandling. Derfor kunne forskellen på forekomsten af hepatocellulært karcinom mellem de forskellige 2. generations-behandlingsregimer ikke belyses. Fagudvalget vurderer fortsat at forekomsten af hepatocellulært karcinom er et vigtigt parameter for valget mellem behandlingerne og at det såfremt der foreligger ny litteratur på området er relevant at belyse, om der er forskel på incidensen af hepatocellulært karcinom mellem de forskellige 2. generations DAA-behandlingsregimer, når man korrigerer for andre parametre som alder og grad af leversygdom.

Fagudvalget har sat den mindste klinisk relevante forskel til 1 procentpoint. Da hepatocellulært karcinom er en konsekvens af cirrose, vil den mindste klinisk relevante forskel være højere (2 procentpoint), hvis en stor del af studiepopulationen har levercirrose. Derimod vil en lavere klinisk relevant forskel være gældende for en population udelukkende bestående af ikke-cirrotiske patienter, hvor incidensen af hepatocellulært karcinom forventes af være tæt på 0 %. Fagudvalget vurderer, at der gennemsnitligt er en hændelsesrate på 1 % i den population, der i øjeblikket bliver behandlet i Danmark.

5 Andre overvejelser

Fagudvalget vurderer, at behandling af kronisk hepatitis C med 2. generations-DAA-regimer principielt bør omfatte den billigste behandling med færrest mulige stoffer. I de tilfælde hvor samme effekt kan opnås med to stoffer, foretrækkes dette frem for behandling med tre eller flere stoffer, forudsat lægemiddelprisen ikke er væsentlig forskellig.

6 Øvrige forhold

Fagudvalget udarbejder opdaterede anbefalinger til den tidligere behandlingsvejledning for kronisk hepatitis C - version 1.0. De fleste anbefalinger vil være uændrede, og der vil derfor være fokus på områder, hvor der foreligger ny evidens. Anbefalingerne udarbejdes så vidt muligt ud fra den fundne litteratur. Foreligger der ikke data for disse problemstillinger, vil vurderingerne i højere grad være baseret på fagudvalgets kliniske erfaring.

6.1 Adhærens

De inkluderede interventioner omfatter behandlinger, som varer 8 til 12 uger, da flere behandlingsregimer for denne behandlingstid er tilgængelige. Ligesom i den tidligere behandlingsvejledning version 1.0 vurderes det, at der ikke er forskel på adhærens i forhold til behandlingens længde. Tilsvarende vurderes det, at dosishyppighed (1 gang versus 2 gange dagligt) er af mindre betydning for adhærens under de korte behandlingsperioder. Der vil derfor ikke blive foretaget søgninger, der belyser dette forhold. For patienter med nedsat adhærens er det klinikernes erfaring, at betingelserne for opstart af behandling, behandlingsvarighed og dosishyppighed kan have en betydning for valget mellem de forskellige lægemidler. For særligt sårbare stofbrugere kan pangenotypisk behandling således i visse tilfælde øge adhærens væsentligt. Disse overvejelser vil indgå i behandlingsvejledningen.

6.2 Re-infektion

Fagudvalget vurderer, at 1-2 procent/år af patienterne bliver reinficeret, men dette ses næsten kun hos stofbrugere og mænd, som har sex med mænd. Fagudvalget vurderer dog, at der ikke skal tages specielle behandlingsmæssige hensyn til denne population, og de vil derfor ikke blive behandlet som en subgruppe i behandlingsvejledningen.

6.3 Udvidet sammenligningsgrundlag

Fagudvalget vurderer, at der fortsat ikke er behov for et udvidet sammenligningsgrundlag, da alle lægemidler indtages som tabletter og dermed administreres af patienten. Behandlingsregimerne kan derfor sammenlignes på lægemiddelprisen alene.

7 Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

Litteratursøgning gennemføres i henhold til Medicinrådets Metodehåndbog for terapiområder version 1.1.

7.1 Søgning efter kliniske retningslinjer

Der forventes ikke at foreligge opdaterede kliniske retningslinjer eller systematiske litteraturgennemgange, der medtager 8-ugers behandling med glecepravir/pibrentasvir. Derfor vil en søgning efter kliniske retningslinjer og systematiske litteraturgennemgange ikke indgå i denne vejledning.

7.2 Søgning primærstudier

Litteratursøgningen efter primærartikler gennemføres i nedenstående databaser.

	MEDLINE	Embase	CENTRAL
Primærartikler	X	x	x

For alle databaser gælder, at der søges i den senest tilgængelige udgave. For MEDLINE indebærer dette, at også en særlig database med endnu ikke indekserede artikler bliver inkluderet.

Stoffernes generiske navne inkluderes i søgningen sammen med deres handelsnavne. Hvor der er relevante indekseringstermer (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) inkluderes disse i søgningen, ligesom der tages højde for alternative stavemåder og forskellige ordendelser. Søgning efter patientpræferencer og -værdier udføres ved anvendelse af et valideret søgefilter.

7.3 Udvalgelse af litteratur

To personer screener uafhængigt af hinanden på titel- og abstractniveau de primærartikler, som fremkommer ved en opdatering af søgningen fra 22. november 2017. Alle studier, som vurderes at være relevante af mindst én person, vil blive læst i deres helhed. To personer gennemlæser dernæst uafhængigt af hinanden disse udvalgte primærartikler i deres fulde længde og vurderer, hvorvidt de skal inkluderes.

Uoverensstemmelser drøftes med en tredje part.

8 Kvalitetsvurdering

Kvalitetsvurderingen i denne opdatering forventes, ligesom i den forrige behandlingsvejledning, ikke at være omfattet af GRADE værktøjet og Cochranes risiko for bias værktøj på baggrund af evidensens karakter. På baggrund af dette vil fagudvalget i deres anbefalinger være opmærksomme på, om de inkluderede studier kan sammenlignes med den danske population af patienter med kronisk hepatitis C samt om der er faktorer, der kan skævvride resultaterne.

Databehandling og analyse

Dataekstraktion foretages uafhængigt af to personer. Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data syntetiseres indirekte (evt. i form af netværksmetaanalyser). Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Valget af syntesemetode begrundes.

9 Referencer

1. Kalafateli M, Buzzetti E, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E, Gurusamy KS. Pharmacological interventions for acute hepatitis C infection. I: Gurusamy KS, red. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2017. s. CD011644.
2. Thein H-H, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: A meta-analysis and meta-regression. *Hepatology*. 2008;48(2):418–31.
3. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol*. 2014;61(1):S58–68.
4. World Health Organization (WHO). WHO | Hepatitis C. WHO. World Health Organization; 2017.
5. Christiansen KM, Mössner BK, Hansen JF, Jarnbjer EF, Pedersen C, Christensen PB. Liver Stiffness Measurement among Patients with Chronic Hepatitis B and C: Results from a 5-Year Prospective Study. George J, red. *PLoS One*. 2014;9(11):e111912.
6. Hepatitis C - Statens Serum Institut.
7. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour J-F, Lammert F, et al. Association Between Sustained Virological Response and All-Cause Mortality Among Patients With Chronic Hepatitis C and Advanced Hepatic Fibrosis. *JAMA*. 2012;308(24):2584.
8. Zobair Younossi, Haesuk Park, Linda Henry, Ayoade Adeyemi and MS. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C: A Meta-analysis of Prevalence, Quality of Life, and Economic Burden- *ClinicalKey. Gastr*. 2016;150:1599–608.
9. Negro F, Esmat G. Extrahepatic manifestations in hepatitis C virus infection. *J Adv Res*. 2017;8(2):85–7.
10. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Desbois AC, Saadoun D. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Ther Adv Infect Dis*. 2016;3(1):3–14.
11. M. Wessman, S. Cowan, A. Øvrehus PBC. Akut og kronisk hepatitis C [internet]. Statens Serum Institut EPI-NYT 49/19. Tilgængelig fra: <https://www.ssi.dk/aktuelt/nyhedsbreve/epi-nyt/2019/uge-49---2019>
12. Sørholm J, Holm DK, Mössner B, Madsen LW, Hansen JF, Weis N, et al. Incidence, prevalence and risk factors for hepatitis C in Danish prisons. *PLoS One*. 2019;14(7):1–14.
13. Statens Serum Institut. Hepatitis C, individuelle anmeldelsespligtige sygdomme.
14. Bruggmann P, Berg T, Øvrehus ALH, Moreno C, Brandão Mello CE, Roudot-Thoraval F, et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *J Viral Hepat*. 2014;21:5–33.
15. Andersen ES, Moessner BK, Christensen PB, Kjær M, Krarup H, Lillevang S, et al. Lower liver stiffness in patients with sustained virological response 4 years after treatment for chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(1):41–4.
16. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2002;122(5):1303–13.
17. Liu Z, Wei X, Chen T, Huang C, Liu H, Wang Y. Characterization of fibrosis changes in chronic hepatitis C patients after virological cure: A systematic review with meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(3):548–57.
18. European Medicines Agency. Produktresumé Pegasys. London;
19. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Guidance for Industry Chronic Hepatitis C Virus Infection : Developing Direct- Acting Antiviral Drugs for Treatment Guidance for Industry Chronic Hepatitis C Virus Infection : Developing Direct- Acting Antiviral Drugs for Treatment Draft. 2016.
20. Simmons B, Saleem J, Heath K, Cooke GS, Hill A. Long-term treatment outcomes of patients infected with hepatitis C virus: A systematic review and meta-analysis of the survival benefit of achieving a

sustained virological response. Clin Infect Dis. 2015;61(5):730–40.

21. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the clinical evaluation of direct acting antiviral agents intended for the treatment of chronic hepatitis C draft. Bd. 44. 2016.
22. European Medicines Agency - Pharmacovigilance Risk assessment Committee (PARC). Assessment report - Procedure under Article 20 of Regulation (EC) No 726/2004 resulting from pharmacovigilance data. London; 2016.
23. Waziry R, Hajarizadeh B, Grebely J, Danta M, George J, Dore GJ, et al. Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy : A systematic review ,. J Hepatol. 2017;

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende kronisk hepatitis C

Forvaltningslovens § 4, stk. 2, har været anvendt i forbindelse med udpegning af medlemmer til dette fagudvalg.

Formand	Indstillet af
Peer Brehm Christensen Professor, overlæge, ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Rajesh Mohey Overlæge, ph.d.	Region Midtjylland
Toke Barfod Uddannelsesansvarlig overlæge, lektor, ph.d.	Region Sjælland
Jan Gerstoft Professor, overlæge, dr. med	Region Hovedstaden
Kim Peder Professor, overlæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Thomas Loof Hedegård Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapotekledelse
Lone Hagens Mygind Overlæge, ph.d.	Region Nordjylland
Lone Galmstrup Madsen Overlæge, ph.d.	Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi
<i>Afventer ny udpegning</i>	Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi
Lone McColaugh Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Pernille R. Mogensen (projekt- og metodeansvarlig) Emma Olander (projektdeltager) Ilse Linde (fagudvalgskordinator) Jan Odgaard-Jensen, Bettina F. Christensen (informationspecialist) Kirsten H. Henningsen (teamleder)
Tidligere medarbejdere, der har bidraget til arbejdet: Susanne Thiesen Gren

11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
2.0	22. juni 2020	Godkendt af Medicinrådet.